

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 11116473
PUBLICATION DATE : 27-04-99

APPLICATION DATE : 24-06-98
APPLICATION NUMBER : 10177056

APPLICANT : TOKIWA YAKUHHIN KOGYO KK;

INVENTOR : SHIMIZU YOSHIO;

INT.CL. : A61K 31/20 A61K 31/20 A23K 1/16 A23L 1/30 A61K 9/20 A61K 9/48 A61K 35/56
A61K 35/70

TITLE : MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING POLYVALENT UNSATURATED FATTY
ACID AND HEALTH FOOD

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition useful for the prevention and treatment of diabetes or hepatic carcinoma by compounding a biologically obtainable oil or fat which contains a high concentration of arachidonic acid.

SOLUTION: This composition contains an arachidonic acid-containing oil or fat, or further contains a docosahexaenoic acid-containing oil or fat or an oyster extract, as essential component. The arachidonic acid-containing oil or fat is obtained from a culture product produced by culturing an arachidonic acid producible microorganism (e.g. an arachidonic acid-producible microorganism belonging to the genus *Mortierella*) using glucose and a yeast extract, preferably in the presence of soybean oil, and the content of the arachidonic acid is ≥ 2 wt.%, preferably 10-99 wt.%, based on the total of the oil or fat. Further, when docosahexaenoic acid is compounded, its compounding ratio is preferably 0.5-1.5 times the arachidonic acid by weight. A health food for the prevention and treatment of diabetes or hepatic carcinoma can be obtained by using the composition.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-116473

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/20	ADP	A 6 1 K 31/20	ADP
	ADU		ADU
A 2 3 K 1/16	3 0 1	A 2 3 K 1/16	3 0 1 F
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	A
			Z
審査請求 有 請求項の数39 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-177056	(71) 出願人	591074231 常盤薬品工業株式会社 大阪府大阪市住吉区我孫子東2丁目10番8号
(22) 出願日	平成10年(1998) 6月24日	(72) 発明者	清水 良雄 大阪府寝屋川市成田東が丘12-21
(31) 優先権主張番号	特願平9-219546	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)
(32) 優先日	平9(1997) 8月14日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 多価不飽和脂肪酸を含有する医薬組成物および健康食品

(57) 【要約】

【課題】 糖尿病および肝ガンなどの肝疾患を実用的かつ有効に予防・治療し得る医薬組成物および健康食品を提供する。

【解決手段】 アラキドン酸含有油脂、さらには、ドコサヘキサエン酸含有油脂およびカキ肉エキスを含有してなる医薬組成物または健康食品。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アラキドン酸含有油脂を必須成分としてなることを特徴とする糖尿病の予防または治療用の医薬組成物。

【請求項2】 さらにドコサヘキサエン酸含有油脂を含む請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項2記載の医薬組成物。

【請求項5】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項2または4記載の医薬組成物。

【請求項6】 ソフトカプセル剤または錠剤の形態である請求項1～5いずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項7】 さらにカキ肉エキスを組み合わせる請求項2記載の医薬組成物。

【請求項8】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 アラキドン酸含有油脂を含むソフトカプセル剤およびカキ肉エキスを含有する錠剤を組み合わせる請求項7または8記載の医薬組成物。

【請求項10】 アラキドン酸含有油脂を必須成分としてなることを特徴とする肝ガンの予防または治療用の医薬組成物。

【請求項11】 さらにドコサヘキサエン酸含有油脂を含む請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項11記載の医薬組成物。

【請求項14】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項11または13記載の医薬組成物。

【請求項15】 ソフトカプセル剤または錠剤の形態である請求項10～14いずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項16】 さらにカキ肉エキスを組み合わせる請求項11記載の医薬組成物。

【請求項17】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】 アラキドン酸含有油脂を含むソフトカプセル剤およびカキ肉エキスを含有する錠剤を組み合わせる請求項16または17記載の医薬組成物。

【請求項19】 アラキドン酸含有油脂を必須成分としてなることを特徴とする糖尿病の予防または治療用の健康食品。

【請求項20】 さらにドコサヘキサエン酸含有油脂を含む請求項19記載の健康食品。

【請求項21】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項19記載の健康食品。

【請求項22】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項20記載の健康食品。

【請求項23】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項20または22記載の健康食品。

【請求項24】 ソフトカプセル剤または錠剤の形態である請求項19～23いずれか1項記載の健康食品。

【請求項25】 さらにカキ肉エキスを組み合わせる請求項20記載の健康食品。

【請求項26】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項25記載の健康食品。

【請求項27】 アラキドン酸含有油脂を含むソフトカプセル剤およびカキ肉エキスを含有する錠剤を組み合わせる請求項25または26記載の健康食品。

【請求項28】 アラキドン酸含有油脂を必須成分としてなることを特徴とする肝ガンの予防または治療用の健康食品。

【請求項29】 さらにドコサヘキサエン酸含有油脂を含む請求項28記載の健康食品。

【請求項30】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項28記載の健康食品。

【請求項31】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項29記載の健康食品。

【請求項32】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項29または31記載の健康食品。

【請求項33】 ソフトカプセル剤または錠剤の形態である請求項28～32いずれか1項記載の健康食品。

【請求項34】 さらにカキ肉エキスを組み合わせる請求項29記載の健康食品。

【請求項35】 ドコサヘキサエン酸含有量が、アラキドン酸含有量に対して、0.5～10倍である請求項34記載の健康食品。

【請求項36】 アラキドン酸含有油脂を含むソフトカプセル剤およびカキ肉エキスを含有する錠剤を組み合わせる請求項34または35記載の健康食品。

【請求項37】 アラキドン酸含有油脂を必須成分としてなることを特徴とする動物飼料用添加剤。

【請求項38】 さらにドコサヘキサエン酸含有油脂を含む請求項37記載の動物飼料用添加剤。

【請求項39】 さらにカキ肉エキスを含有する請求項37または38記載の動物飼料用添加剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、比較的多量の多価不飽和脂肪酸を含有する油脂を必須成分として配合してなる、糖尿病および肝ガンの予防または治療に有効な

薬組成物および健康食品に関する。

【0002】

【従来の技術】アラキドン酸はプロスタグランジンの生物学的前駆体であり、最近、その薬理効果が注目されている。アラキドン酸は、生体内では、リノール酸から、 γ -リノレン酸、ジホモ γ -リノレン酸を経て合成されるが、この合成アラキドン酸がプロスタグランジンに変換され、これが効果を発揮するものと考えられている。したがって、アラキドン酸やその生合成原料たるリノール酸を医薬や、健康食品の有効成分とすることが提案されている。例えば、特開昭59-62522号には、リノール酸やアラキドン酸を界面活性剤と共に水溶性の組成物として経口投与し、消化器系障害の予防や治療に用いることが提案されている。

【0003】上述のリノール酸は通常の油脂食品中に多量に含有されており、その入手は容易で、食物としての摂取によって所望の効果を期待できるものの、アラキドン酸は魚や肉、卵等の食品に少量含有されているにすぎず、その薬理効果を期待できる十分な量を安価に入手することは困難である。また、特開昭59-62522号では、精製された遊離脂肪酸形態のアラキドン酸を使用しているが、これは高価であるので、実用的ではない。

【0004】また、最近、多価不飽和脂肪酸と肝疾患との関係についても研究がなされてきており、例えば、Pharma Media, Vol.14(1996)148-165には、アラキドン酸、リノール酸、 γ -リノレン酸などの多価不飽和脂肪酸の補給が、肝硬変、肝ガンなどの疾患あるいはインスリン抵抗性に及ぼす影響が示されている。しかしながら、かかる報告は未だ実証段階に至るものではない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような事情に鑑み、本発明者らは糖尿病および肝ガンの予防・治療に有効な医薬品または実用的な健康食品を得べく鋭意研究を行った結果、例えば、特開昭63-44891号や特開平2-86789号などに開示されるような微生物学的方法により得られる高濃度のアラキドン酸を含有する油脂がその目的に好適であり、そのような油脂を配合した医薬組成物および健康食品が実用的であり、その摂取が、糖尿病や肝ガンの予防・治療に有効であることを実証により見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、その第1の態様として、アラキドン酸含有油脂、あるいはさらにドコサヘキサエン酸含有油脂やカキ肉エキスを必須成分としてなることを特徴とする糖尿病および肝ガンの予防・治療用の医薬組成物を提供するものである。また、本発明は、その第2の態様として、アラキドン酸含有油脂、あるいはさらにドコサヘキサエン酸含有油脂やカキ肉エキスを必須成分としてなることを特徴とする糖尿病および肝ガンの予防・治療用の健康食品を提供する

ものである。本発明によれば、糖尿病および肝ガンなどの肝疾患を実用的かつ有効に予防・治療し得る。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で用いるアラキドン酸含有油脂は、特に限定されるものではないが、アラキドン酸生産能を有する微生物から得られるアラキドン酸含有油脂、すなわち、油脂全体に対してアラキドン酸含有量が2重量%以上、好ましくは10~99重量%、さらに好ましくは20~99重量%の油脂である。アラキドン酸の摂取量が少なすぎると、その効果が期待できないので、かかる油脂は、アラキドン酸含有量が、医薬組成物または食品全体に対して2重量%以上、好ましくは10重量%以上となるように配合する。

【0008】このような比較的高濃度のアラキドン酸を含有する油脂は、例えば、特開昭63-44891号に開示の方法に従い、モルティエラ(Mortierella)属に属するアラキドン酸生産菌を、炭素源としてグルコース、窒素源として酵母エキスをを用い、好ましくは大豆油の存在下で培養し、アラキドン酸含有画分を抽出、濃縮することにより、得ることができる。また、特開平2-86789号に開示の方法に従い、エントモフトラ(Entomophthora)属糸状菌を、有機多塩基酸を添加した培地中で培養することにより、アラキドン酸を菌体内に高濃度で蓄積させ、これを採取することにより、迅速かつ安価に大量生産することもできる。

【0009】本発明の医薬組成物および健康食品は、かかる比較的高濃度のアラキドン酸を含有する油脂単独またはそれらの混合物のみで構成してもよく、あるいは、このようなアラキドン酸含有油脂に加えて、ドコサヘキサエン酸(以下、DHAという)や、エイコサペンタエン酸(以下、EPAという)、 γ -リノレン酸、 α -リノレン酸、リノール酸、これらの酸を含有する油脂、例えば、大豆油、ゴマ油、精製魚油など、また、d- α -トコフェロールなどのビタミン、カキ肉エキスなどのアミノ酸、および医薬上許容される賦形剤、担体など、または、甘味料、香辛料などの調味料などを適宜含有させてもよい。

【0010】特に、アラキドン酸と共に、DHAを含有させることにより、アラキドン酸の体内での働きが促進され、その医薬組成物および健康食品としての効用がさらに向上することが判明した。一般に、DHAは、アラキドン酸に対する重量比で、0.5~1.5倍の割合で添加することにより良好な治療効果が得られる。

【0011】また、アラキドン酸と共に、カキ肉エキスを含有させることにより、脂肪酸とアミノ酸の両方を摂取でき、より一層の効用を期待できる。アラキドン酸含有油脂とカキ肉エキスは混合物とする以外に、それぞれ単独で同時にまたは順次に摂取するものとすることもできる。一般に、カキ肉エキスは、アラキドン酸に対する

重量比で、2～150倍、好ましくは15～50倍の割合で添加するとより良好な予防・治療効果が得られる。

【0012】本発明の医薬組成物および健康食品は、常法により、油剤、エマルジョン、ソフトカプセル剤、ハードカプセル剤、錠剤、顆粒剤、固形剤、チュアブル剤、ドレッシング類、菓子類などの形態にすることができる。各成分を全てこれらの形態に含有させる以外に、アラキドン酸含有油脂、ドコサヘキサエン酸含有油脂およびカキ肉エキスを各々独立して前記形態としたものを種々に組み合わせたもの、あるいはアラキドン酸含有油脂およびドコサヘキサエン酸含有油脂を含む前記形態とカキ肉エキスを含有前記形態を組み合わせたもの、例えば、アラキドン酸含有油脂およびドコサヘキサエン酸含有油脂を含むソフトカプセル剤およびカキ肉エキスを含有錠剤よりなるキットや、アラキドン酸含有油脂を含むソフトカプセル剤およびカキ肉エキスを含有錠剤よりなるキットの形態とすることもできる。また、本発明の医薬組成物および健康食品は、ヒトに限らず、イヌ、ネコ、ラット、ネズミ、モルモット、サル、ヒヒなどの哺乳動物の医薬組成物または飼料としてもよく、例えば、

成 分	配合量
アラキドン酸含有油脂 (アラキドン酸を22%以上含有)	50.0%
エイコサペンタエン酸(EPA)含有精製魚油 (EPAを28%以上、DHAを12%以上含有)	18.5%
ドコサヘキサエン酸(DHA)含有精製魚油 (EPAを8%以上、DHAを30%以上含有)	30.0%
ビタミンE抽出液	1.5%

【0016】実施例2

以下の処方により、常法に従って、ドレッシングを製造した。

成 分	配合量
アラキドン酸含有油脂 (アラキドン酸を22%以上含有)	20%
食用精製魚油	15%
醸造酢	18%
果糖ぶどう糖液糖	10%
食塩	3%
砂糖	0.6%
キサンタンガム	0.3%
グルタミン酸ソーダ	0.4%
香辛料	0.15%
水	100%に調整

【0017】実施例3

まず、以下の処方により、常法に従って、アラキドン酸粉末を調製した。

常法に従い、飼料用の固体または液体の添加剤とすることもできる。かかる、医薬組成物または飼料も本発明の医薬組成物および健康食品に包含される。

【0013】本発明の医薬組成物および健康食品は、通常、アラキドン酸の1日の摂取量が成人の場合、50～2,000mg/日、好ましくは400～1,000mg/日となるように使用する。また、ヒト以外の哺乳動物については、アラキドン酸の1日の摂取量が1～50mg/kg、好ましくは5～10mg/kgとなるように与える。これにより、糖尿病、肝ガンなどに対して顕著な予防・治療効果が得られる。

【0014】

【実施例】以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例中の「%」は「重量%」を意味する。

【0015】実施例1

以下の処方により、常法に従って、ソフトカプセル剤を製造した。

成 分	配合量
アラキドン酸含有油脂 (アラキドン酸を22%以上含有)	28%
トコフェロール	0.04%
アルコールビン酸ナトリウム	4.3%
ゼラチン	21%
ショ糖	18%
コーンスターチ	27%
第三リン酸カルシウム	1%

【0018】アラキドン酸含有油脂を溶媒のエタノールに溶解し、残りの原料を混合したものに、この溶液を添加し、混合分散させて吸着させた後、加温乾燥して溶媒を除去し、アラキドン酸粉末とした。こうして得られたアラキドン酸粉末を用い、以下の処方により、常法に従って、ハードカプセル剤を製造した。

成 分	配合量
アラキドン酸粉末	50%
カキ肉エキス粉末	50%

【0019】実施例4

実施例3で調製したアラキドン酸粉末を用い、以下の処方により、常法に従って、錠剤を製造した。

配合量(mg)

成 分

カキ肉エキスまたはカキ抽出物	100.0
アラキドン酸粉末	100.0
結晶セルロース	20.0
ショ糖エステル	10.0
セラック	12.9
白糖	150.0
タルク	0.7
炭酸カルシウム	2.5
乳糖	93.5
着色料(酸化チタン)	0.6
増粘料(プルラン)	0.2
ゼラチン	5.8
アラビアゴム	1.1
粉末油脂	0.1
カラメル色素	1.8

【0020】実施例5

以下の処方により、常法に従って、アラキドン酸含有油

脂およびドコサヘキサエン酸含有油脂を含むソフトゼラチンカプセル剤を調製した。

成 分	配合量 (一粒250mg当たり)
アラキドン酸含有油脂 (アラキドン酸を37%以上含有)	109.25mg
エイコサペンタエン酸(EPA)含有精製魚油 (EPAを28%以上、DHAを12%以上含有)	80.25mg
ドコサヘキサエン酸(DHA)含有精製魚油 (EPAを5%以上、DHAを27%以上含有)	60.00mg
ビタミンE抽出液 (ビタミンEを45%含有)	0.50mg

また、以下の処方により、カキ肉エキスを含む錠剤を調製した。

成 分	配合量 (一粒450mg当たり)
カキ肉エキスまたはカキ抽出物	200.0mg
結晶セルロース	20.0mg
ショ糖脂肪酸エステル	10.0mg
白糖	122.3mg
乳糖	76.3mg
セラック	10.6mg
ゼラチン	4.8mg
炭酸カルシウム	2.2mg以下
カラメル色素	2.2mg以下
アラビアゴム	2.2mg以下
タルク	2.2mg以下
着色料(二酸化チタン)	2.2mg以下
増粘剤(プルラン)	2.2mg以下
粉末油脂	2.2mg以下

PTP包装により両剤を組合わせてキットを得た。

【0021】実験例1

実施例1の処方で調製されたソフトゼラチンカプセル剤の中身を用いて癌細胞への効果を実験した。AH-130肝癌細胞をソフトゼラチンカプセルの中身と共に24時間培養した。トリパンブルー排除試験により死亡細胞

を染色し、死癌細胞%を求めた。また、細胞膜およびミクロソームのリン脂質中のアラキドン酸含量を測定した。結果を表1に示す。

【0022】

【表1】

換算アラキドン酸添加量 (μ M)	死癌細胞 (%)	リン脂質中アラキドン酸含量 (%)
0	11.3	11.2
0.5	17.5*	26.3*
2.5	89.5*	70.2*

* $P < 0.01$

【0023】表1より、肝癌細胞にアラキドン酸を添加することで癌細胞の死数が増え、また肝癌時に不足するリン脂質中のアラキドン酸量も増加することが分かる。

【0024】実験例2

実施例3の処方で調製されたアラキドン酸粉末を用いて、糖尿病の改善を試みた。16日齢のSprague-Dawleyラット(120-130g)を用いて、65mg/kgストレプトゾトシンを皮下注射し、糖尿病ラットを作成した。ラットに高脂肪食(主にバター)を与え、その半

数にアラキドン酸換算量150mg/週を与えた。4週間後、euglycemic-hyperinsulinemic clampを用いてインスリン感受性を調べ、さらに肝臓リン脂質中脂肪酸(%)を測定した。また、インスリン注射(3mU/min/kg)をし、同様に測定した。結果を表2に示す。

【0025】

【表2】

	アラキドン酸粉末 添加	アラキドン酸粉末 無添加
肝臓リン脂質中 アラキドン酸(%)	27.4 \pm 1.9*	19.6 \pm 0.6*
インスリン注入前 グルコース処理量(mmol/L)	22.7 \pm 1.3	19.4 \pm 1.3
血中インスリン(μ U/ml)	4.0 \pm 0.4	4.0 \pm 0.6
インスリン注入後 グルコース処理量(mmol/L)	21.0 \pm 2.0*	14.9 \pm 2.0*
血中インスリン(μ U/ml)	81.0 \pm 15.0	58.0 \pm 6.0

* $P < 0.05$

【0026】表2から分かるように、アラキドン酸粉末添加で糖尿病で見られるアラキドン酸不足を補い、インスリン存在下でインスリンの作用が増大される。つまり、インスリンが存在するII型(インスリン非依存型)糖尿病、もしくはインスリン治療中I型(インスリン依存型)糖尿病に有効と言える。

【0027】実施例4の処方によって調製した錠剤を用

いて投与実験を行い、血漿中アラキドン酸量を測定した。6週齢SDラットにラード、アラキドン酸、またはアラキドン酸とカキ肉エキス含有飼料をそれぞれ投与し、2週間後、血中アラキドン酸量を測定した。結果を表3に示す。

【0028】

【表3】

	アラキドン酸 無し	アラキドン酸 のみ投与	アラキドン酸+カキ肉 エキス投与
血漿中アラキドン量 (μ g/ml)	95.4 \pm 25.0	135.3 \pm 21.3	161.8 \pm 23.7

【0029】カキ肉エキスの有無によるアラキドン酸の血中量を比べると、カキ肉エキス含有の方が吸収率がよいことが分かる。

【0030】

【発明の効果】本発明によれば、安価に大量生産可能なアラキドン酸含有油脂を含有し、糖尿病や肝ガンなどの肝疾患を実用的かつ有効に予防・治療し得る医薬組成物および健康食品が得られる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

B

9/48

9/48

F

35/56

A D P

35/56

A D P

35/70

A D U

35/70

A D U

THIS PAGE BLANK (USPTO)